

**KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) DAN *MATRIX*  
*METALLOPROTEINASE-1* (MMP-1) SERUM PADA  
KETUBAN PECAH DINI HAMIL PRETERM**

**TESIS**

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan untuk Mencapai

Derajat Magister pada Program Studi

Magister Kedokteran Keluarga

Minat Utama : Ilmu Biomedik



Oleh:

**Abraham Andy Gustavry**

**S.501002027**

**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2014**

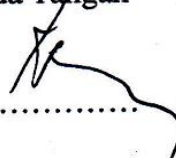

**KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DAN MATRIX  
METALLOPROTEINASE-1 (MMP-1) SERUM PADA  
KETUBAN PECAH DINI HAMIL PRETERM**

**TESIS**

Disusun oleh:

**Abraham Andy Gustavry**

**S.501002027**

Komisi	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing			20/1 2014
Pembimbing I	Dr. Sri Sulistyowati, dr, SpOG (K) NIP . 19620822 198912 2 001	.....	.....
Pembimbing II	Dr. Supriyadi Hari Respati, dr, SpOG NIP . 19610309 198802 1 001		20/1 2014

**Telah dinyatakan memenuhi syarat**

**Pada tanggal : Januari 2014**

**Mengetahui**

**Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga  
Program Pasca Sarjana UNS .**

  
**Dr. Hari Wujoso, dr. SpF, MM**

**NIP. 19621022199503100**


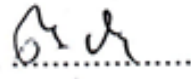


**KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DAN MATRIX METALLOPROTEINASE-1  
(MMP-1) SERUM PADA KETUBAN PECAH DINI HAMIL PRETERM  
TESIS**

Disusun oleh:

**Abraham Andy Gustavry**

**S. 501002027**

**Tim Penguji**

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Ketua	Dr. Hari Wuyoso, dr. SpF, MM NIP. 19621022 19950 3 100		.....
Sekretaris	Prof. Dr. Muchsin Douwes, dr, PFark, M. OR, AIFO, MARS NIP. 194604051976031001		.....
Anggota Penguji	1. Dr. Sri Sulistyowati, dr. SpOG(K) NIP . 19620822 1989122 001		.....
	2. Dr. Supriyadi HR, dr. SpOG NIP . 19610309 1988021001		.....

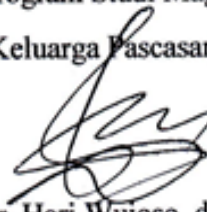
Telah dipertahankan di depan penguji  
Dinyatakan telah memenuhi syarat  
pada tanggal : 22 Januari 2014

Direktur Program Pascasarjana UNS



Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS  
NIP. 1961071719860110

Ketua Program Studi Magister Kedokteran  
Keluarga Pascasarjana UNS



Dr. Hari Wujoso, dr. SpF, MM  
NIP. 19621022199503100

## PERNYATAAN

**Nama : Abraham Andy Gustavry**

**NIM : S.501002027**

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis berjudul *Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Matrix Metalloproteionase-1 (MMP-1) Serum pada Ketuban Pecah Dini hamil preterm adalah betul – betul karya saya sendiri. Hal – hal yang bukan karya saya, dalam tesis ini tersebut diberi tanda citasi dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.*

Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, 20 Januari 2014

Yang Membuat Pernyataan

Abraham Andy Gustavry

NIM: S.501002027

## KATA PENGANTAR

*Syalom*, salam sejahtera untuk kita semua,

Segala puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan YME yang telah melimpahkan berkahnya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini yang disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Studi Dokter Spesialis I di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret serta untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Kesehatan di Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta dengan judul “**Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Matrix Metalloproteinase-1* (MMP-1) Serum pada Ketuban Pecah Dini hamil preterm**”.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada **Dr. Sri Sulistyowati, dr, SpOG(K)** sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktunya serta memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada **Dr. Supriyadi Hari Respati, dr, SpOG** sebagai pembimbing II yang telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada **Dr. Abkar Raden, dr, SpOG (K)** sebagai koordinator tesis yang telah memberikan dorongan, waktu dan kesempatan yang seluas-luasnya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada tim penguji, yang telah berkenan memberikan waktu dan tenaga dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dengan selesainya tesis ini, perkenankanlah pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan rasa hormat setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.Si.**, sebagai Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta..
2. **Prof.Dr. Ir. Ahmad Yunus MS**, sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas maret.

3. **Dr. Hari Wujoso, dr, SpF, MM**, sebagai Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. **Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr, Sp.PD-KR**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
5. **Basoeki Sutardjo, drg, MMR**, sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
6. **Dr. Supriyadi Hari R, dr, SpOG.**, sebagai Ka. Bag SMF Obsgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
7. **Dr. Sri Sulistyowati, dr, SpOG(K).**, sebagai KPS SMF Obsgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
8. **Muh. Adrianes Bachnas, dr, SpOG(K)** sebagai SPS SMF Obsgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
9. Seluruh Staff PPDS I Bagian Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. **Prof. Dr. JB Dalono, dr, SpOG (K), Dr. Soetrisno, dr, SpOG (K), Dr. Supriyadi Hari R, dr, SpOG, Dr. Abkar Raden, dr, SpOG(K), Rustam Sunaryo, dr, SpOG, Glondong Suprpto, dr, SpOG, Darto, dr, SpOG, Dr. Sri Sulistyowati, dr, SpOG(K), A. Laqief, dr, SpOG(K), Prof. Dr. KRMT. Tedja D.O, dr, SpOG(K), Tribudi, dr, Sp.OG(K), Eriana Melinawati, dr, SpOG(K), Heru Priyanto, dr, SpOG(K), Wuryatno, dr, SpOG, Hermawan U, dr, SpOG(K), Teguh Prakosa, dr, SpOG(K), Dr. Uki Retno, dr, SpOG(K), Wisnu Prabowo, dr, SpOG, Eric Edwin, dr, SpOG, Asih, dr, SpOG, Nutria, dr, SpOG, Affi Angelia, dr, SpOG, MKes**
10. Semua rekan residen PPDS I Obsgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang banyak membantu pelaksanaan tesis ini.
11. Ayahanda Mulyadika dan ibunda Daisy Theresia Picaulima, yang telah membesarkan saya, mengasuh dan mendidik disiplin kepada saya dengan penuh kasih sayang, memberikan dorongan, serta mendoakan kelancaran selesainya tesis ini.
12. Mertua saya Bpk. Drs. Thomas Suprpto dan Ny. Sumi Rahayu, AmKeb, yang telah banyak membantu dan memberikan dorongan serta juga mendoakan kelancaran studi saya

13. Istri saya tercinta, Bernadeth Virna Widiastuty, ST, MM yang telah banyak berkorban selama saya mengikuti pendidikan PPDS I Obsgyn, tetap mendorong dan memberikan semangat sampai saya dapat menyelesaikan tesis ini.
14. Anak-anakku tercinta, Veronica Michelle Andhien Gustavry dan Brigitta Ariane Diandra Gustavry yang dapat menerima dan memahami kesibukan saya dan juga menjadi semangat saya untuk menyelesaikan tugas tesis ini.
15. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Mbak Lestari yang telah membantu pengolahan data dalam pembuatan tesis ini
16. Semua ibu-ibu hamil yang telah membantu sebagai subyek penelitian tesis saya ini, yang dengan ikhlas memberikan pengorbanan demi kemajuan ilmu pengetahuan.
17. Dan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu saya dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata semoga tesis ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan, dan semoga Tuhan YME melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua.

Abraham Andy Gustavry

## DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
BERITA ACARA.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
TABEL .....	xiii
DIAGRAM.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
ABSTRAK .....	xvii
ABSTRACT .....	xviii
 BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
E. Keaslian Penelitian .....	5



## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Struktur Membran Janin .....	6
B. Komposisi Cairan Amnion .....	9
1. Prolaktin .....	10
2. Alpha Feto Protein .....	10
3. Lesitin - spingomyelin .....	11
4. Sitokin .....	11
C. Fisiologi Ketuban dan Dinamika Cairan Amnion .....	14
D. Ketuban Pecah Dini (KPD) .....	16
1. Definisi .....	16
2. Etiologi .....	17
3. Klasifikasi .....	20
4. Epidemiologi .....	20
5. Diagnosis .....	21
6. Komplikasi .....	25
7. Prognosis .....	26
E. Patofisiologi .....	27
1. Perubahan Struktur Kolagen .....	29
2. Faktor Klinis yang Berhubungan dengan degradasi kolagen .....	31
F. <i>Matrix Metalloproteinase</i> .....	37
G. Matriks metalloproteinase-1 (MMP-1) .....	40
H. MMP-1 pada KPD preterm .....	50

I. C-Reactive Protein (CRP) .....	43
J. Kerangka Konseptual.....	45
K. Hipotesis .....	46

### BAB III METODE PENELITIAN

A. Jenis penelitian.....	47
B. Lokasi penelitian.....	48
C. Subyek Penelitian .....	49
D. Besar sampel .....	50
E. Variabel penelitian.....	51
F. Definisi Operasional Variabel .....	51
G. Instrumen dan Pengambilan Sampel .....	52
H. Prosedur penelitian .....	52
I. Pengolahan dan Analisis Data .....	53

### BAB IV HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN

A. Karakteristik subyek penelitian .....	55
B. Kadar <i>hs</i> -CRP serum pada KPD hamil preterm .....	57
C. Kadar MMP-1 pada serum KPD hamil preterm dan normal.....	58
D. Nilai kekuatan diagnostik dari CRP dan MMP-1 pada KPD hamil preterm .....	60

BAB V PEMBAHASAN .....	64
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	71
A. Simpulan .....	71
B. Saran .....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72
LAMPIRAN .....	73

## DAFTAR GAMBAR

	Hal
<b>Gambar 2.1.</b> Potongan melintang selaput ketuban .....	5
<b>Gambar 2.2.</b> Skema struktur membrane janin .....	8
<b>Gambar 2.3.</b> Interpretasi pemeriksaan pH cairan vagina.....	22
<b>Gambar 2.4.</b> Hasil uji pakis .....	24
<b>Gambar 2.5.</b> Patofisiologi ketuban pecah dini.....	28
<b>Gambar 2.6.</b> Skema terjadinya ketuban pecah dini .....	36
<b>Gambar 2.7.</b> Struktur MMP-1.....	40

## DAFTAR TABEL

	Hal
<b>Tabel 4.1.</b> Sebaran data penelitian.....	55
<b>Tabel 4.2.</b> Uji beda rerata subyek penelitian KPD dan normal.....	56
<b>Tabel 4.3.</b> Distribusi rerata kadar CRP pada KPD dan normal.....	58
<b>Tabel 4.4.</b> Distribusi rerata kadar MMP-1 pada KPD dan normal .....	59
<b>Tabel 4.5.</b> Hasil analisis bivariat CRP dan MMP-1 terhadap KPD.....	59
<b>Tabel 4.6.</b> Hasil analisis korelasi pearson <i>hs</i> -CRP terhadap MMP-1.....	60

## DIAGRAM

<b>Diagram 4.1.</b> Distribusi rerata kadar CRP pada serum .....	58
<b>Diagram 4.2.</b> Grafik rerata kadar MMP-1 serum .....	60
<b>Diagram 4.3.</b> Kurva ROC CRP serum pada KPD dan normal.....	61
<b>Diagram 4.4.</b> Kurva ROC MMP-1 serum pada KPD dan normal.....	62

## DAFTAR SINGKATAN

AF	: <i>Amniotic Fluid</i>
hs-CRP	: <i>high sensitivity C-Reactive Protein</i>
ELISA	: <i>Enzym-Linked Immunosorbent Assay</i>
FADD	: <i>Fas-associated death domain</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IRT	: Ibu Rumah Tangga
KPD	: Ketuban pecah dini
MMP-1	: <i>Matrix Metalloproteinase-1</i>
OUE	: <i>Osteum Uteri Eksterna</i>
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E 2</i>
PGF2 $\alpha$	: <i>Prostaglandin F 2<math>\alpha</math></i>
PROM	: <i>Premature rupture of membranes</i>
PMN	: <i>Poli Morpho Nuklear</i>
PPROM	: <i>Preterm premature rupture of membranes</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SPSS	: <i>Statistic Product and Service Solution</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinases</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF-R	: <i>Reseptor TNF</i>
TRADD	: <i>TNF receptor-associated death domain</i>
TRAF	: <i>TNF Reseptor Asociated factor</i>
USG	: <i>Ultra Sonography</i>
VEGF	: <i>Vascular Endotelial Growth Factor</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
<b>Lampiran 1.</b> Surat Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	75
<b>Lampiran 2.</b> <i>Ethical Clearance</i> .....	76
<b>Lampiran 3.</b> Data Hasil Pemeriksaan <i>hs</i> -CRP dan MMP-1 di laboratorium Prodia.....	77
<b>Lampiran 4.</b> Uji T tidak berpasangan <i>hs</i> -CRP dan MMP-1 serum pada KPD hamil preterm dibandingkan kehamilan normal.....	80
<b>Lampiran 5.</b> Uji Korelasi CRP dan MMP-1 pada KPD hamil preterm....	81
<b>Lampiran 6.</b> Analisis ROC ( <i>Receiver Operating Characteristic</i> ) <i>hs</i> -CRP serum pada KPD hamil preterm .....	83
<b>Lampiran 7.</b> Analisis ROC ( <i>Receiver Operating Characteristic</i> ) MMP-1 serum pada KPD hamil preterm .....	85

## ABSTRAK



Abraham Andy Gustavry, S 501002027, 2014, **Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) Serum pada Ketuban Pecah Dini hamil preterm**, pembimbing I : DR. Sri sulistyowati, dr, SpOG (K), pembimbing II : DR. Supriyadi Hari Respati, dr, SpOG, Tesis, Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Ketuban Pecah Dini (KPD) preterm meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal.

Peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) dalam sirkulasi maternal berhubungan dengan adanya infeksi intra uterin. CRP adalah suatu protein reaktan fase-akut yang disintesis terutama di sel hati sebagai respon terhadap sitokin-sitokin pro inflamasi. Selanjutnya CRP akan menstimulasi pelepasan dari *Matrix Metalloproteinase* (MMP-1). MMP berperan dalam proses remodeling/ degradasi dari matriks ekstraselular yang menyebabkan terjadinya pecah selaput ketuban. MMP-1 akan mendegradasi jaringan kolagen tipe I, II dan III yang memainkan peranan penting dalam terjadinya KPD.

**Tujuan:** mengetahui kadar CRP dan MMP-1 serum pada KPD hamil preterm dan kehamilan normal.

**Rancangan Penelitian:** merupakan penelitian deskriptif analitik menggunakan pendekatan *Cross sectional* dengan uji klinis kadar serum CRP dan MMP-1 dengan metode ELISA. Penelitian dilakukan bulan November - Desember 2013 di bagian Obsgyn RSDM Surakarta dan Prodia Jakarta. Dari 40 subyek yang memenuhi syarat sampel (kriteria inklusi dan eksklusi) dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 subyek hamil dengan KPD preterm dan 20 subyek kehamilan normal sebagai kontrol selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar serum CRP dan MMP-1 yang kemudian diuji statistik menggunakan uji-t dan analisis regresi.

**Hasil:** 40 subyek yang terdiri dari 20 pasien KPD hamil preterm dan 20 pasien hamil normal. Didapatkan data rerata kadar CRP serum pada KPD hamil preterm ( $13,17 \pm 14,69$  mg/L) dan kehamilan normal ( $4,21 \pm 2,82$  mg/L) dengan nilai  $p : 0,00$  ( $p < 0.05$ ). Rerata kadar MMP-1 serum pada KPD hamil preterm ( $7,68 \pm 1,63$  ng/ml) dan kehamilan normal ( $6,23 \pm 0,84$  ng/ml) dengan nilai  $p : 0,00$  ( $p < 0.05$ ). Uji korelasi pearson pada peningkatan CRP dan MMP-1 didapatkan nilai  $p : 0,00$  ( $p < 0.05$ ) dengan koefisien korelasi 0,841 menunjukkan bahwa terdapat hubungan korelasi positif dengan korelasi kuat antara peningkatan kadar CRP terhadap peningkatan kadar MMP-1.

**Kesimpulan:** kadar serum CRP dan MMP-1 pada KPD hamil preterm lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal. Terdapat hubungan korelasi bahwa meningkatnya CRP juga mengakibatkan meningkatnya MMP-1 (84,1%), sehingga peningkatan kedua kadar tersebut mempengaruhi terjadinya KPD.

**Kata kunci :** Ketuban Pecah Dini Preterm, CRP, MMP-1

## ABSTRACT

Abraham Andy Gustavry, S 501002027, 2014, **The C-Reactive Protein (CRP) and Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) Serum level in Preterm Premature Rupture of Membranes**, Advisor : DR. Sri sulistyowati, dr, SpOG (K), Co-advisor : DR. Supriyadi Hari Respati, dr, SpOG, Thesis, Magister of Family Medical Doctor Program, Post Graduate Program, Sebelas Maret University, Surakarta

Preterm Premature rupture of membranes (PPROM) is a major obstetric problem associated with complications in labor that increase maternal and perinatal mortality and morbidity.

Elevated C-Reactive Protein (CRP) in maternal circulation is associated with the presence of intra uterine infection. C-Reactive Protein (CRP) is an acute-phase reactant protein synthesized primarily by liver cells in respon to the proinflammatory cytokines. Thus, elevated of CRP will stimulated MMP-1 release. Matrix metalloproteinases (MMPs) are contribute in extracellular matrix (ECM) remodeling/degradation leading to fetal membrane rupture. MMP-1 degrade fibrillar collagen types I, II and III which play crucial role in PPRM

**Aim:** to investigate the levels of hs-CRP and MMP-1 serum in PPRM pregnancy and normal pregnancy.

**Study Design:** a descriptive cross sectional analytic approach with clinical trial levels of serum CRP and MMP-1 with ELISA method. The study was conducted in November - December 2013 in the obstetrics and gynecology department of Moewardi Hospital Surakarta and Prodia Laboratory Jakarta. 40 subjects of a qualified acceptance of the sample (inclusion and exclusion criteria) was examined and divided by 2 groups which are 20 subjects with PPRM and 20 subjects as control. Further, examinations were done to know serum levels of CRP and MMP-1 which was then tested statistically using t- test and regression analysis.

**Result:** 40 subjects consist of 20 subjects with preterm PROM and 20 sbjects normal pregnant as control. Data obtained from these subjects that were the mean serum levels of CRP in PPRM pregnant patients were ( $13,17 \pm 14,69$  mg/L) and normal pregnant patients were ( $4,21 \pm 2,82$  mg/L) with the results of the t-test p value : 0,00 ( $p < 0.05$ ). It also obtained that the mean serum levels of MMP-1 in PPRM pregnancy patients were ( $7,68 \pm 1,63$  ng/ml) and normal pregnant patients were ( $6,23 \pm 0,84$  ng/ml) with the results of the t-test p value : 0,00 ( $p < 0.05$ ). Since there are differences in the increase of PPRM, test was followed by multivariate linear regression analysis. The Pearson correlation test resulted an increase in *hs*-CRP and MMP-1 were obtained p-value: 0,00 ( $p < 0.05$ ) with a correlation coefficient of 0,841 indicates that there was a positive correlations relationship with medium correlation between elevated levels of CRP to the increased levels of MMP-1.

**Conclusion:** levels of serum CRP and MMP-1 in PPRM pregnancy is higher than normal pregnancy. Causative relationship was exist that increased CRP also resulted in increased MMP-1 (84,1%) thus increasing both levels affect the PPRM pregnancy.

**Keywords :** Preterm Premature Rupture of Membranes, *hs*-CRP, MMP